

ROLUL RIGIDITĂȚII ARTERIALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ (REVISTA LITERATURII)

THE ROLE OF ARTERIAL STIFFNESS IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION (A REVIEW)

Aliona DURNEA

cercetător științific

Institutul de Cardiologie, Laboratorul de Hipertensiuni Arteriale, Chișinău

Rezumat

Stiffnessul arterial prin parametrii săi specifici face posibilă diagnosticarea în fazele incipiente ale disfuncției endoteliale și evoluția bolilor cardiovasculare. Gradul rigidității arteriale crește odată cu înaintarea în vârstă de rând cu o serie de afecțiuni, la rândul lor asociate cu creșterea riscului cardiovascular, precum este hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia și insuficiența renală cronică.

Noile tendințe terapeutice au ca scop primordial evaluarea cauzelor subiacente a rigidității arteriale, cum ar fi inflamația sau modificările vasculare, care conduc la degradarea elastinei și glicarea collagenului și la mărirea tensiunii arteriale sistemice.

Summary

Arterial stiffness by their own specific parameters makes the possible diagnostic in incipient phases of endothelial dysfunction and evolution of cardio-vascular diseases. The degree of arterial stiffness is increasing once with the age and other of pathologies related with cardio-vascular risk, as diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and chronic renal insufficiency.

The new therapeutic tendency have as a primordial aim the estimation of the below causes of arterial stiffness such as inflammation or vascular modification, that lead to the elastin degradation and slipping of collagen, but not the decreasing of systemic arterial tension.

Introducere

Bolile cardiovasculare reprezintă cauza principală de mortalitate pe plan mondial, iar hipertensiunea arterială este unul dintre factorii de risc major al acestei patologii. Atât presiunea sistolică, cât și cea diastolică, sunt factori independenți ai mortalității prin accident vascular cerebral (AVC) și boli coronariene.

Societatea Europeană de Hipertensiune a prezentat în cadrul Congresului al XVII-lea (Milano, 2007) noile ghiduri (*Orientări în tratamentul hipertensiunii arteriale*) care atrag atenția asupra multor factori de risc – sindromul metabolic, afectarea subclinică a organelor-țintă, hipertrofia concentrică a ventriculului stâng, viteza mare de propagare a unde de puls, nivelul scăzut al indicelui gleznă-braț și frecvența cardiacă mare. Prezența la pacient a oricărui din acești factori, chiar la o presiune arterială normală, îl încadrează într-o grupă de risc major.

Scopul lucrării

Analiza indicelui elasticității vasculare în hipertensiunea arterială esențială.

Substratul fiziopatologic al rigidității arteriale

Rigiditatea arterială, altfel *stiffness*-ul arterial, prin parametrii specifici ai „pierderii rigidității arteriale” face posibilă diagnosticarea în fazele incipiente a disfuncției endoteliale. Ultima definește un dezechilibru între substanțele vasodilatatoare, în special oxidul nitric, și cele vasoconstrictoare la nivelul endoteliului vascular. În ultimul timp se acordă o atenție sporită rolului pe care rigiditatea arterială îl ocupă în evoluția bolii cardiovasculare [2].

Sub rigiditate arterială se înțelege rezistența la dilatație (variație de diametru) determinată de o forță (contractia inimii) exercitată asupra unui corp elastic (peretele vascular).

Rigiditatea mare a peretelui arterial, respectiv și viteza mare de propagare a unde de puls, prin esența sa, încadrează pacientul într-o grupă de risc major/foarte mare [1].

Gradul de rigiditate arterială crește odată cu înaintarea în vârstă precum și cu o serie de afecțiuni, la rândul lor asociate cu creșterea riscului cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia și insuficiența renală cronică [3].

Proprietățile elastice ale vaselor sangvine variază de-a lungul arborelui arterial, proximal arterele fiind mai elastice, iar distal mai rigide. Acest fapt este cauzat de variabilitatea de structură moleculară, celulară și histologică a peretelui arterial. Tunica medie a vaselor mari conține celule musculare netede și matrice extracelulară. Proteinele majore din acest strat sunt collagenul și elastina, care asigură integritatea structurală și elasticitatea peretelui vascular. Conținutul de collagen și elastină este controlat de un proces dinamic de sinteză și degradare a acestor componente. În arterele mari predomină elastina în raport cu collagena, dar pe măsura ce se progresează distal, conținutul în fibre de collagen crește, astfel încât vasele distale devenind mai rigide [4].

Elasticitatea arterială centrală este condiționată deci de integritatea și funcționalitatea elastinei din peretele aortei și arterele carotide, fiind una dintre cele mai stabile proteine din organism, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 40 ani [5]. Fibrele de elastină încep să se destructureze (subțieri, rupturi și fragmentări) din decada a VI-a de viață în urma stresului produs de cele de

peste 2 mld expansiuni sistolice ale aortei, induse de contracțiile ventriculare [6]. La acest proces pot contribui valorile crescute ale tensiunii arteriale.

O nouă direcție de studiu a mecanismelor de rigidizare a vaselor mari vizează profilul genic al moleculelor de semnalizare implicate în organizarea celulară citoscheletară, în interacțiunile dintre matrice și celule și în condiționarea stării contractile a celulelor [7].

Parametrii hemodinamici ai rigidității arteriale

Sistemul arterial are funcția de a furniza cantitatea necesară de sânge și oxigen diferitelor țesuturi din organism. Acest aport trebuie să se realizeze printr-un regim presional relativ stabil, la care se ajunge prin conversia fluxului pulsatil de la nivelul central, într-un flux continuu în arterele mici, denumite și vase musculare sau de rezistență.

La nivel central, în vasele mari, fluxul sangvin este pulsatil, datorită interacțiunii dintre expansiunea indusă de fiecare contracție sistolică a ventriculului stâng și proprietăților elastice ale peretelui vascular. Cu fiecareistolă peretele aortei se dilată, înmagazinând o parte din volumul-bătăie și atenuând concomitent amplitudinea undei de puls. În acest fel aorta îndeplinește funcția de rezervor. Prin reculul elastic din timpul diastolei volumul-bătăie remanent este promovat în distalitate și se înregistrează o presiune arterială diastolică care contribuie, împreună cu presiunea sistolică atenuată, la o pensare a presiunii pulsului la nivel central. Pe măsură ce unda emergentă parcurge segmente arteriale cu impedanță diferită – puncte de ramificare, arii de turbulență sau arii de modificare a diametrului, se formează o a doua undă reflectată de sens opus [8]. Dacă proprietățile elastice ale pereților vasculari sunt prezervate, viteza de deplasare a undei emergente și a undei reflectate favorizează întâlnirea lor spre începutul diastolei. În mod fiziologic are loc o rigidizare progresivă a vaselor de sânge spre distalitate, odată cu trecerea de la vasele elastice de calibru mare, la cele musculare, de calibru redus. Această particularitate structurală are drept consecință funcțională creșterea vitezei undei pulsului și augmentarea presiunii pulsului dinspre zonele centrale spre periferie, care poate conduce la o diferență de până la 20 mmHg pentru TA sistolică. Rezumând, unda pulsului în artere cu proprietăți elastice prezervate se caracterizează prin: 1. Presiunea arterială sistolică atenuată; 2. Presiunea arterială diastolică crescută; 3. Întâlnire tardivă între unda emergentă și unda reflectată (la începutul diastolei); 4. Presiunea pulsului pensată; 5. Fenomen de augmentare a vitezei undei pulsatile (PWV) și a presiunii pulsului (PP) dinspre segmentele centrale spre periferie.

La nivel distal fluxul sanguin este asigurat de o presiune arterială medie cât mai puțin fluctuantă, condiționată de debitul cardiac și rezistența vasculară periferică. Pentru un debit cardiac constant, presiunea arterială medie reprezintă o componentă statică a circulației sangvine și poate fi considerată un surrogat acceptabil de rezistență vasculară sistemică [9].

Datorită rigidizării aortei pereții acestui vas nu se mai expandează corespunzător pentru a prelua din volumul-bătăie a fiecărei sistole. Presiunea sistolică nu mai este atenuată, valoarea ei crescând, în condițiile în care absența reculului diastolic determină în arterele centrale o presiune diastolică și un flux sanguin aferent acesteia de foarte mică amplitudine. Unda pulsului se deplasează cu viteze mari prin arterele rigide, astfel încât întâlnirea dintre unda emergentă și unda reflectată se va produce precoce și va contribui la amplificarea presiunii sistolice. Creșterea PWV și PP la nivel central diminuează amplificarea acestor parametri spre periferie și are loc o legalizare a lor între

distalitate și aortă [10]. În concluzie, în urma rigidizării vaselor mari se produc următoarele modificări ale undei pulsului la nivel central: 1. Presiunea arterială sistolică crescută, indusă din lipsa atenuării undei emergente și confluența precoce a undei emergente cu unda reflectată; 2. Presiunea arterială diastolică scăzută; 3. Augmentarea presiunii pulsului; 4. Dispariția fenomenului de amplificare a PP spre periferie.

Evaluarea noninvazivă a parametrilor rigidității arteriale

Parametrii de rigiditate arterială s-au grupat în diferite categorii, în funcție de teritoriul vascular interogat. Astfel, rigiditatea locală poate fi apreciată prin oscilometrie și tonometria de aplanatie.

Printre metodele de evaluare sistemică a rigidității arteriale se află analiza de contur diastolic a pulsului (Modelul Windkessel), care are numeroase ambiguități teoretice și tehnice – raportul debit bătăie/presiunea pulsului și metoda ariei. Clinic PP este asociată cu hipertensiunea arterială sistolică și este acceptată drept un indicator surrogat de rigiditate arterială la indivizii în vârstă de peste 50 ani, dar acest parametru poate să se modifice și în stări patologice cu debit cardiac crescut: HTA hiperdinamică, tireotoxicoză, hipovitaminoze, anemie, malformații arteriovenoase etc. [11].

În prezent atenția este focalizată asupra indicilor care evaluează noninvaziv rigiditatea vasculară: indicii elasticității vaselor mari și mici, viteza undei pulsului, analiza morfologică a undei pulsului, indicii de augmentare. Progresul tehnic a fost impulsionat de necesitatea de a studia fenomenul rigidizării vaselor mari și de a verifica eficiența unor soluții terapeutice specifice. În consecință au fost concepute și produse o serie de aparate care permit evaluarea noninvazivă a indicilor rigidizării vasculare. Ele au constituit substratul metodologic ale unor numeroase studii clinice, care s-au derulat în ultimii ani și care au contribuit la stabilirea rigidității arteriale drept mecanism fundamental în hipertensiunea arterială.

Date de cercetare clinică au evidențiat că formele de HTA sunt caracterizate de un proces de rigidizare a vaselor mari, care are drept substrat esențial degradarea țesutului elastic din tunica medie a acestor vase și înlocuirea lui cu fibre de collagen [12, 5]. Din punct de vedere hemodinamic rigidizarea se repercutează asupra undei de puls, conducând la două modificări majore: creșterea vitezei undei de puls (PWV) și modificarea morfologică a undei pulsului, caracterizată de o presiune a pulsului și un indice de augmentare (IXA) crescute la nivel central [13]. Posibilitatea de a evalua noninvaziv parametrii de rigiditate vasculară a permis derularea unor studii epidemiologice longitudinale care au demonstrat că rigiditatea arterială, PP sau indicii de augmentare sunt factori predictivi independenți a evenimentelor cardiovasculare.

Utilitatea evaluării indicilor rigidității arteriale

Rigiditatea vasculară are valoare predictivă independentă de mortalitatea de orice cauză și de mortalitatea cardiovasculară, de evenimente coronariene fatale și nonfatale și de accidente vasculare cerebrale fatale în HTA esențială, în cazul diabetului zaharat, la pacienți cu boli renale cronice terminale, la pacienții vârstnici și în general la toată populația [14, 15, 16, 17, 18]. Aportul rigidității vasculare la creșterea riscului cardiovascular se explică printr-o serie de mecanisme care converg spre promovarea hipertrofiei ventriculare, spre agravarea ischemiei miocardice, spre condiții de producere a accidentului vascular ischemic sau afectare renală.

Hipertensiunea arterială indusă de rigidizarea vasculară constituie o postsarcină crescută pentru ventriculul stâng cu apariția

secundară a unei remodelări de tip concentric. Creșterea masei ventriculului stâng constituie *per se* un factor negativ de pronostic cardiovascular. La creșterea consumului de oxigen în miocard se mai adaugă însă și hiperperfuzie coronariană, favorizată de presiunile diastolice scăzute, care contribuie la apariția sau agravarea ischemiei miocardice. Progresia rigidității arteriale în vasele mari poate crește riscul de accident cerebrovascular prin mai multe verigi fiziopatologice, care includ: creșterea PP centrale; remodelarea vasculară demonstrată și prin asocierea PWV cu îngroșarea intimei sau cu prezența de plăci aterosclerotice în artere carotide comune și în aortă; probabilitatea înaltă de ruptură a plăcilor de aterom.

Rigidizarea vaselor mari a fost studiată și în raport cu un alt organ țintă din hipertensiunea arterială: rinichiul. Indicii de rigidizare arterială s-au corelat cu prezența microalbuminuriei, cu reducerea clearance-ului de creatinină serică la pacienții cu insuficiență renală cronică, aflați în diverse stadii de severitate [19, 20].

Aportul pe care rigidizarea vaselor mari îl are în hipertensiunea arterială și posibilitatea tehnică de a evalua acest fenomen constituie premisele unui demers deosebit de important de a găsi soluții terapeutice individualizate pentru pacienții cu HTA. În ultimii ani preparatele antihipertensive au fost evaluate în raport cu aptitudinea lor de a influența indicii rigidității vasculare, în special PWV sau indexul de augmentare, dar studiile efectuate în acest scop s-au realizat pe un număr restrâns de pacienți și pe o durată scurtă de urmărire. De asemenea, foarte puține studii au evaluat măsura în care diferite clase de preparate antihipertensive afectează presiunea sistolică din artera brahială în comparație cu cea din aortă. Morgan și colab. au publicat în 2004 rezultatele unui studiu în care au fost analizate efectele inhibitorilor enzimelor de conversie (IECA II), beta-blocantelor, blocantelor canalelor de calciu și diureticelor asupra tensiunii arteriale sistolice la artera brahială comparativ cu efectele lor asupra indicilor de rigidizare a aortei [21]. S-a constatat că reducerea cea mai importantă de presiune aortică centrală a fost obținută de blocantele de calciu și diureticelor, remarcând totodată că terapia ghidată de măsurătorile la

artera brahială poate supraestima efectele beta-blocantelor sau poate subestima efectele IECA/blocantelor canalelor de calciu asupra presiunii sistolice centrale.

Rezultate și discuții

Oportunitatea evaluării indicilor de rigidizare a fost consemnată de către Williams și colaboratorii în studiul CAFE, un substudiu al trialului ASCOT. El a inclus 2073 de pacienți la care s-a comparat efectul a două remedii terapeutice diferite – un blocant al canalelor de calciu (amlodipina) ± IEC (perindopril) versus un beta-blocant (atenolol) ± diuretic tiazidic – asupra presiunii arteriale centrale și periferice. Medicația cu amlodipina ± perindopril a fost mai eficientă în reducerea presiunii aortei centrale decât tratamentul condițional cu atenolol ± tiazidă, în pofida unei reduceri similare a presiunii în artera brahială [23].

Noi terapii încep să fie evaluate cu preparate care nu au drept efect principal scăderea tensiunii arteriale, dar vizează cauzele subiacente a rigidității arteriale, cum ar fi inflamația vasculară sau modificările vasculare care conduc la degradare elastinei și glicarea collagenului.

Doar o treime din indivizii cu hipertensiune arterială, aparent controlată terapeutic, sunt protejați de accident vascular cerebral sau atacuri de cord și doar 20% dintre pacienții cu HTA ating valorile-țintă ale terapiei antihipertensive.

Aceste date atrag atenția asupra faptului că există verigi fiziologice specifice diverselor forme clinice de hipertensiune arterială și că există în HTA strategii terapeutice dincolo de scăderea valorilor tensionale la artera brahială, spre exemplu ameliorarea indicilor de rigidizare vasculară [22].

Concluzie

Există încă o multitudine de probleme neelucidate ce țin de rolul rigidității arteriale în patofiziologia hipertensiunii arteriale. Aceste constatări evidențiază necesitatea efectuării unor studii mai aprofundate dedicate acestei probleme, în scopul perfecționării și eficientizării terapiei antihipertensive.

Bibliografie

1. MANCIA, G. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1105-1187.
2. LAURENT, S., COCKCROFT, J., et al. - Expert consensus document on arterial stiffness. *Eur. Heart J.*, 2006; 27 (21):2588-2605.
3. GLASSER, S.P., ARNETT DK et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am. J. Hypertension* 1997; 10:1175-1189.
4. LAURENT, S., FASSOT, C., LACOLLEY, P., et al. Molecular determinant of molecular stiffness, *Artery Research*, 2007; 1:26-31
5. FRANKLIN, S.S. Izto JI-Aging, Hypertension and Arterial Stiffness. In: *Hypertension Primer*, 3rd Edition, 2003 American Heart Association; Lippincott Williams&Wilkins: 170-175
6. ZIEMAN, S.J., MELENOVSKY, V., KASS, D., A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness, *Arterioscler, Thromb, Vasc. Biol.*, 2005;25:932-43.
7. DURIER, S., FASSOT, C., LAURENT, S., et al. - Physiological genomics of human arteries: gene expression and arterial stiffness, *Circulation*, 2003;108:1845-51.
8. LATHAM, R., WESTERHOF, N., SIPKEMA, P., et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta, *Circulation*, 1985;72:1257-1269.
9. PROTOGEROU, A., PAPAIOANNOU, T.G., BLACHER, J., et al. Central blood pressure: do we need them in the management of cardiovascular disease?, *J. Hypertens.*, 2007; 25:265-272.
10. WILKINSON, I., FRANKLIN, S., HALL, I., et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in youngs, *Hypert.*, 2001; 38:1461-1466.
11. MITCHELL, G.F., IZZO JL Jr. Evaluation of arterial stiffness. In: *Hypertension Primer*, 3rd Edition, 2003 American Heart Association; Lippincott Williams&Wilkins: 351-355.
12. KANNEL, WB, WOLF, PA., et al. - Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham study; 1981; 245:1225-9.
13. SAFAR, ME., BERNARD, IL., et al. - Current perspective on arterial stiffness and pulse pressure in AH and CV diseases, *Circulation*, 2003; 107:2864-2869.
14. LAURENT, S., KATSAHIAN, S., FASSOT, C., et al. - Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension, *Stroke*, 2003; 34:1203-1206.
15. CRUCKSHANK, K., RISTE, L., et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?, *Circulation*, 2002; 106:2085-2090.
16. SHOJI, T., EMOTO, M., SHINOHARA, K., et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness CV mortality end-stage renal disease, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12:2117-2124.
17. SUTTON-TYRELL, K., NAIJAR, SS., BOUDREAU, RM., et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning elders, *Circulation*, 2005;111:3384-3390.
18. MATTACE-RASO, FU., VAN DER CAMMEN, TJ., HOFMAN, A., et al. Arterial stiffness and risk of CHD and stroke: Rotterdam Study, *Circulation*, 2006; 113:657-663.
19. PEDRINELLI, R., DELL'OMO, G., PENNO, G., et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men, *Hypertension*, 2000;35:48-54.
20. SAFAR, ME., LONDON, GM., PLANTE, GE - Arterial stiffness and kidney function, *Hypertension*, 2004; 43:163-168.
21. MORGAN, T., LAURI, J., BERTRAM, D., et al. Effect of different antihipertensive drug classes on central aortic pressure, *Am. J. Hypertens.*, 2004;17:118-23.
22. MAHMUD, A. Reducing arterial stiffness and wave reflection – quest for the holy grail, *Artery Research*, 2007; 115:221-227.
23. WILLIAMS, B., LACY, P., et al. CAFE investigat; *Circ*, 2006; 113: 1213-1225.